Aus der Infektionsabteilung der Medizinischen Klinik
am Krankenhaus Westend an der Freien Universität Berlin

Leiter: Frau Professor Dr. med. Meta Alexander

Statistische Untersuchungen über das Vorkommen von positiven Sabin-Feldman-Testen und positiven Komplementbindungsreaktionen auf Toxoplasmose bei Haemoblastosen

D i s s e r t a t i o n
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
am Fachbereich Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Zahnarzt Peter Wackernagel
aus Berlin

1975

Aus der Infektionsabteilung der Medizinischen Klinik
am Krankenhaus Westend an der Freien Universität Berlin

Leiter: Frau Professor Dr. med. Meta Alexander

Statistische Untersuchungen über das Vorkommen von positiven Sabin-Feldman-Testen und positiven Komplementbindungsreaktionen auf Toxoplasmose bei Haemoblastosen

D i s s e r t a t i o n
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
am Fachbereich Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Zahnarzt Peter Wackernagel
aus Berlin

Referent: Professor Dr. med. Meta Alexander
Korreferent: Professor Dr.med. Dr. med. dent. Dieter Herrmann

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches
Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der
Freien Universität Berlin

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Promoviert am: 20. 11. 1975

M E I N E R F R A U

I N H A L T

	Seite
1. Problemstellung	5
2. Literatur	5
2.1. Theoretische Grundlagen der Toxoplasmose	5
2.2. Haemoblastosen mit LK-Schwellungen	7
2.2.1. Lymphogranulomatose	7
2.2.2. Retothelsarkom	8
2.2.3. Chronische lymphatische Leukämie	9
2.2.4. M. Waldenström und Lymphoide Myelome	10
2.3. SFT und KBR auf Toxoplasmose	11
2.4. SFT und KBR auf Toxoplasmose bei Haemoblastosen	14
2.5. FA-TOX auf Toxoplasmose	15
3. Eigene Untersuchungen	16
3.1. Material und Methodik	16
3.2. Ergebnisse	19
4. Diskussion und Schlußfolgerungen	37
5. Zusammenfassung	40
6. Literaturverzeichnis	41

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547206_0047

len (Endodyogonie). Die Tochterzellen oder Trophozoiten zeigen die bekannten bogenförmigen, ungefähr 8 x 2 µm großen proliferativen Formen. Sie teilen sich asexuell immer weiter, und die Wirtszelle wird zur sog. Pseudozyste aufgetrieben, bis sie platzt. Die freigewordenen Trophozoiten dringen in andere Zellen ein. Daraus können dann wieder Pseudozysten oder auch echte Zysten entstehen, letztere lassen sich mit periodic acid Schiffschem Reagens (PAS) wegen ihres Polysaccharidgehaltes anfärben, so daß eine Unterscheidungsmöglichkeit besteht. Es ist jedoch bis heute nicht geklärt, wie die Dauerformen der echten Zysten entstehen. Sie können Jahre überleben und verursachen die chronische und rezidivierende Toxoplasmose.

2.2. Haemoblastosen mit Lymphknotenschwellungen

Folgende 4 Krankheitsbilder der Haemoblastosen werden im Rahmen dieser Arbeit untersucht:

2.2.1. Lymphogranulomatose (Lg)

2.2.2. Retothelsarkom (RS)

2.2.3. Chronische lymphatische Leukämie (CLL)

2.2.4. M. Waldenström und Lymphoide Myelome.

2.2.1. Lymphogranulomatose (Lg)

Die Lg ist eine maligne Erkrankung des lymphoretikulären Gewebes, verläuft in Schüben und kann in jedem Lebensalter auftreten. Vermehrt wird sie jedoch im Alter zwischen 20 und 40 Jahren beobachtet, und zwar häufiger bei Männern als Frauen. Der Beginn ist oft schleichend, mit wenig gestörtem Allgemeinbefinden der Patienten. Leichte Temperaturerhöhungen können erste Hinweise geben. Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens und Ausmaß der Erkrankung müssen nicht in direktem Zusammenhang stehen, so daß durchaus relativ gutes Allgemeinbefinden bei fortge-

schrittenem LK-Befall neben stärkeren Krankheitssymptomen, wie hohen Temperaturen, Gewichtsabnahmen, nächtlichen Schweißausbrüchen und Kachexie bereits schon im Anfangsstadium der Erkrankung sich zeigen können.

Nach Scheurlen beginnt die Lg bei etwa 70 % der Patienten mit Schwellungen der Lymphknoten im Halsbereich. Später werden dann auch die axillären, mediastinalen und inguinalen Lymphknoten befallen. Das Blutbild ergibt eine leichte Anämie bei normaler oder etwas erhöhter Zahl von eosinophilen Granulozyten und einer Vermehrung von Monozyten. Es kommt im Verlauf der Erkrankung zu einer Lymphozytopenie; die Gamma-Globulin-Werte können normal oder gering erhöht sein. Eine meist deutliche Vermehrung der Alpha-2-Globuline kann Aufschlüsse über den weiteren Krankheitsverlauf geben. Da die für die humorale und zelluläre Immunabwehr zuständigen Zellen aus dem lymphoretikulären Gewebe stammen, ist folglich auch die spezifische Infektabwehr bei malignen Lymphomen, besonders bei der Lg, gestört.

2.2.2. Retothelsarkom (RS)

Das Retothelsarkom ist eine Neoplasie des lymphoretikulären Gewebes, ausgehend von den lymphatischen bzw. den Retikulumzellen der Lymphknoten, oder auch der Milz. Es kann sich aber auch in jedem Organ mit lymphoretikulärem Gewebsanteil entwickeln. Nach Scheurlen und Neitzel ist das RS zwei- bis dreimal seltener als die Lg und tritt hauptsächlich im mittleren und höheren Lebensalter, bei Frauen jedoch nicht so häufig wie bei Männern auf. Das RS wächst infiltrierend, besonders in Lymphknoten und Milz und breitet sich nach Überschreiten der Organgrenzen über die Lymph- und Blutgefäße aus. Oft wird die Erkrankung erst durch die Vergrößerung der cervicalen, axillären oder inguinalen sich fest bis hart anzufühlenden Lymphknoten bemerkt.

Die Erkrankung beginnt meist schleichend mit vermehrter Müdigkeit, Schwächegefühl und Gewichtsverlust oder auch nur wenig beeinträchtigtem Allgemeinbefinden. Es können auch subfebrile

1. PROBLEMSTELLUNG

Im Klinikum Westend der Freien Universität Berlin wurden bei Haemoblastose-Patienten mit Lymphknotenschwellungen häufig hohe positive SFT- und KBR-Titer auf Toxoplasmose angetroffen, die in Übereinstimmung mit der darüber vorhandenen Literatur auf Infektionen durch Toxoplasma gondii schließen lassen. Die histologischen Untersuchungen ergaben jedoch meist keine Hinweise, daß eine florierende Toxoplasmose-Infektion vorlag.

Gegenstand der Untersuchung in der vorliegenden Arbeit soll es sein, festzustellen, inwieweit es sich beim oben genannten Patientengut lediglich um Einzelfälle handelt, oder statistisch nachgewiesen werden kann, daß Haemoblastosefälle generell höhere SFT- und KBR-Titer aufweisen.

2. LITERATUR

2.1. Theoretische Grundlagen der Toxoplasmose

Die Infektion mit dem vor etwa 60 Jahren entdeckten Toxoplasma gondii hat meistens subklinische Verlaufsformen; dessen ungeachtet ist sie sehr viel weiter verbreitet, als früher angenommen und beschäftigt die Parasitologie in zunehmendem Maße, da eine totale Ausheilung bis heute noch nicht geglückt ist. In diesem Zusammenhang interessiert eine Klassifizierung folgender Formen:

A. die benigne erworbene Toxoplasmose mit vorwiegender Lymphadenopathie;
B. die maligne erworbene Toxoplasmose mit Exanthem, Myalgie, Pneumonie, Myokarditis, Meningoenzephalitis;
C. die konnatale und erworbene Uveitis - die diffuse Toxoplasmose bei Fehlen der Immunabwehr (z. B. unter immunsuppressiver Therapie);
D. Abort infolge Toxoplasmose.

Bis vor kurzem fehlten noch abschließende Erkenntnisse im Entwicklungskreislauf dieses Parasiten. Erst 1969 fand Jack K. Frenkel, USA, William Mc Phee Hutchison, Europa und Mitarbeiter das letzte noch fehlende Glied im Zyklus der Toxoplasmen, die Oozyste, die im Katzenkot nachgewiesen wurde. Damit wurde erstmals ein sexueller Zyklus geklärt, im Gegensatz zur bisherigen Ansicht einer rein asexuellen Vermehrung. Daraus folgten neue Möglichkeiten des Infektionsmodus: Genuß zystenhaltigen Fleisches oder von Speisen, die mit Katzenkot kontaminiert sind.

Der Zyklus beginnt bei der Katze und anderen Feliden durch Fressen zystenhaltigen Fleisches (z. B. chronisch infizierter Mäuse), durch Trophozoiten akut erkrankter Beutetiere oder durch oozystenhaltigen Katzenkot. Je nach Art des aufgenommenen infektiösen Agens vergeht eine entsprechende Frist, bis die Katze selbst wieder Oozysten ausscheidet:
nach Aufnahme von Zysten drei bis fünf Tage,
von Trophozoiten 9 bis 11 Tage,
nach direkter Aufnahme von Oozysten aus den Faeces 21 bis 24 Tage.
Der Entwicklungsgang, der etwa 10 /um großen Oozyste zeigt nach 4 Tagen zwei rundliche Sporozysten, die im gereiften Zustand je 4 Sporozoiten enthalten. Die Sporozoiten dringen in die Dünndarmepithelzellen der Katze ein und vermehren sich durch Schizogonie oder Endodyogonie. In den Vakuolen der Wirtszelle entstehen sog. Merozoiten. Die Wirtszelle platzt und die Merozoiten penetrieren in andere Zellen. Es kommt zur Entwicklung der Geschlechtsformen, zunächst der Gametozyten, dann der Gameten. Männliche und weibliche Gameten vereinigen sich im Darmepithel zur Zygote, aus der sich schließlich die Oozyste entwickelt. Der gesamte Zyklus dauert etwa 21 bis 24 Tage.
In den Zwischenwirten (Menschen, Mäusen, Schweinen, Vögeln u. a.) werden die Toxoplasmen vor allem außerhalb des Darmtraktes in den Zellen des Retikuloendothels von Lymphknoten, Gehirn und Muskeln angetroffen. Nach oraler oder plazentarer Infektion erfolgt eine Streuung vermutlich auf dem Blutweg. Der Zwischenwirtzyklus zeigt daher Abweichungen, indem die Toxoplasmen in die Zellen eindringen und sich dort in zwei Tochterzellen tei-

oder febrile Temperaturen auftreten. Die BSG ist stets erhöht und bei normalem Bluteiweißgehalt sind die Alpha-2-Globuline leicht vermehrt. Antikörpermangelsyndrome werden beim RS seltener gefunden als bei CLL. Bei erniedrigter, normaler oder erhöhter Leukozytenzahl können die Lymphozyten vermindert sein. Die Vermehrung retikulärer Zellelemente des Knochenmarks und eine leichte Monozytose der Peripherie geben den Hinweis auf ein RS. Eine exakte Diagnose kann, wie bei anderen malignen Lymphomen, jedoch nur histologisch aufgrund einer Lymphknoten-Probeexcision (PE) gestellt werden.

2.2.3. Chronische lymphatische Leukämie (CLL)

Bei der CLL wuchern die lymphatischen Zellen im Lymphknoten, Milz, Leber und anderen Organen. Fast immer ist auch das Knochenmark befallen in Verbindung mit einer Lymphozytose. Von einer benignen Form der CLL, die nach dem 60. Lebensjahr auftritt und bei der es oft über Jahre keine Beschwerden gibt, grenzt Wilmanns die aggressive Form zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr ab, die mit zunehmender Müdigkeit, Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit, Gewichtsabnahme, vermehrtem Nachtschweiß und Anfälligkeit gegenüber Infektionskrankheiten einhergeht. Als klinisches Hauptsymptom imponieren generalisierte Lymphknotenschwellungen unterschiedlichen Ausmaßes. Im Blut finden sich bei Krankheitsbeginn 15 000 - 50 000, im späteren Verlauf oft mehrere 100 000 Leukozyten/mm^3 und meist über 90 % Lymphozyten. Die Gamma-Globulin-Werte können anfangs noch normal sein, im weiteren Verlauf wird jedoch häufig ein Absinken auf teilweise sehr niedrige Werte beobachtet, was ein Hinweis auf ein Antikörpermangelsyndrom sein kann. Ein Mangel an Immunglobulinen kann dann zu einer erhöhten Infektanfälligkeit führen. Nach Wilmanns ist das vermehrte Auftreten von Virusinfektionen besonders charakteristisch, die schwerer verlaufen können, als bei gesunden Personen.

2.2.4. Makroglobulinämie Waldenström und Lymphoide Myelome

Die Makroglobulinämie Waldenström, eine seltene, relativ benigne lymphoid-plasmazelluläre Neoplasie des retikulären Systems, ist durch das Auftreten von monoklonalen Immunglobulinen der Klasse IgM gekennzeichnet. Die Erkrankung breitet sich vorwiegend im Knochenmark aus, aber auch Lymphknoten sowie Milz und Leber sind beteiligt. Der Beginn ist schleichend und uncharakteristisch; die Patienten klagen über vermehrte Müdigkeit und allmähliche Leistungsabnahme, was auf die beginnende Anämie zurückgeführt werden kann. Die Lymphknoten sind weich, gegenüber der Umgebung gut verschieblich und schmerzen nicht. Im Vordergrund der klinischen Symptomatik stehen die durch die Makroglobulinvermehrung verursachten Störungen: hochmolekulare IgM bedingen eine Zunahme der Blutviskosität, so daß es an kleineren Gefäßen zu Sludge-Phänomenen (z. B. Sehstörungen) kommen kann. Die Makroglobuline stören unter anderem die Thrombozytenfunktion, die Abdichtung der Gefäßwände und hemmen die Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin, was zu Blutungsneigungen führt. Nach Scheurlen und Schwarz handelt es sich bei der Makroglobulinämie Waldenström wahrscheinlich nicht um ein einheitliches Krankheitsbild. Man kennt maligne Verlaufsformen, die innerhalb von 1 - 2 Jahren zum Tode führen, da sie durch ein sehr rasches Zellwachstum gekennzeichnet sind. In anderen Fällen entwickelt sich die Neoplasie nur langsam und dementsprechend ist die Prognose günstiger. Auffallend häufig ist die Makroglobulinämie Waldenström kombiniert mit einer Neoplasie anderen Ursprungs.

Das Krankheitsbild Lymphoide Myelome ist von der Makroglobulinämie Waldenström nicht leicht abzugrenzen, da die klinischen Symptome ähnlich sind. Differentialdiagnostisch von Bedeutung ist hier die Immunelektrophorese, denn im Gegensatz zur Makroglobulinämie Waldenström (IgM) treten beim lymphoiden Myelom monoklonale Immunglobuline vom Typ IgG oder IgA auf.

Stadieneinteilung bei Lymphoblastosen

Zur besseren Unterscheidung des topographischen Ausmaßes der Lymphoblastosen wird eine Einteilung der einzelnen Erkrankungen in Stadien I bis IV vorgenommen:

Stadium I (lokale Form)	Befall eines einzigen oder zweier benachbarter Lymphknotengebiete
Stadium II (regionale Form)	Befall von zwei oder mehr Lk-Gebieten, die nicht benachbart, entweder nur oberhalb oder nur unterhalb des Zwerchfells gelegen sind. Eine diffuse Milzschwellung bleibt unberücksichtigt
Stadium III (generalisierte Form)	Befall von mindestens zwei Lk-Gebieten, wobei mindestens eines oberhalb und mindestens eines unterhalb des Zwerchfelles gelegen ist
Stadium IV (Disseminierte Form)	Zusätzliche Infiltrationen in mindestens einem Organ (knotige Infiltrate in Milz oder Leber, Lungen, Pleura, Haut, Skelett)

"A" ohne
"B" mit allgemeinen Symptomen

2.3. SFT und KBR auf Toxoplasmose

Ein direkter Nachweis von Toxoplasmaparasiten im Untersuchungsmaterial von Patienten ist wegen des diffizilen Entwicklungsablaufs und des Verschwindens der Parasiten aus der Blutbahn nach Bildung von Antikörpern sehr schwierig. Aus diesem Grunde hat man Methoden entwickelt, die mit Hilfe immunbiologischer Reaktionen eine Toxoplasmoseinfektion aufzeigen, ohne daß die Parasiten selbst nachgewiesen werden müssen. Diese Toxoplasma-Antikörper, die sich nach einer Infektion bilden, können mit

dem Sabin-Feldman-Test (SFT, Dyetest) und der Komplementbindungsreaktion nach Westphal (KBR) nachgewiesen werden. Sabin und Feldman fanden, daß Toxoplasmen sich in Gegenwart normalen Serums mit alkalischem Methylenblau tiefblau anfärben lassen, daß aber bei einem Serum, das neutralisierende Antikörper gegen Toxoplasma gondii enthält, diese Anfärbbarkeit verloren geht. An der Spezifität des SFT und der KBR auf Toxoplasma-Antikörper ist vielfach gezweifelt worden (Kabelitz), einerseits wegen unzureichender experimenteller oder serologischer Untersuchungen, andererseits wegen falscher Interpretation der Testergebnisse. Kabelitz fand aber unter verschiedensten Versuchsbedingungen beim SFT wie auch bei der KBR keine unspezifischen Mitreaktionen oder wesentlichen Titerschwankungen. Nach Piekarski führen weder Trichomonaden, Mykobakterien, Trypanosomen, Spirochäten oder Malariaerreger noch pathogene Darmbakterien zu unspezifischen positiven Toxoplasma-Seroreaktionen.

Daraufhin galt der SFT als spezifisch (Kabelitz, Piekarski, Saathoff, Korte), ein positives Ergebnis der serologischen Reaktion wurde als ein Beweis für eine erfolgte Infektion mit Toxoplasma gondii gewertet, wobei allerdings offen bleibt, ob zum Zeitpunkt des Tests tatsächlich eine Toxoplasmose-Erkrankung bestand, oder ob eine Verquickung mit bestimmten anderen klinischen Krankheitsbildern angenommen werden konnte. Der SFT wird zwischen der 2. Woche und dem 3. Monat p.i. zuerst schwach positiv, steigt dann steil innerhalb weniger Wochen auf sein Maximum an, um dann wieder langsam abzufallen, bleibt aber das ganze Leben lang leicht positiv.

Die komplementbindenden Antikörper der KBR können erst einige Tage nach Erreichen positiver SFT-Werte nachgewiesen werden. Nach raschem Ansteigen der Werte wird das Maximum der KBR zeitlich erst nach dem des SFT erreicht. Nach dem hierdurch gekennzeichneten akuten Stadium der Toxoplasmose fallen sie wieder ab und werden beim Übergang zum latenten Stadium negativ.

Demnach sind für das akute Stadium der Infektion ein rasches Ansteigen beider Titer oder mehrere Wochen lang anhaltende Titer

typisch, während das latente Stadium sich durch niedrige Werte im SFT auszeichnet (bis 1 : 256), bei negativer bis schwach positiver KBR (bis 1 : 5+).

Im allgemeinen kann bei gleichbleibend niedrigem SFT-Titer unter 1 : 1000 und einer KBR unter 1 : 10+ eine akute Erkrankung an Toxoplasmose ausgeschlossen werden. Wiederholungen der Titer-Bestimmungen in Abständen von 2 Wochen sind für die Diagnostik wichtig. Bei der Bewertung der Testergebnisse darf eine endgültige Beurteilung nicht einem bestimmten Schema unterworfen werden, sondern stets sind das klinische Bild, mehrmalige Seroreaktionen und, wenn irgend möglich, der histologische Befund hinzuzuziehen. Die Testergebnisse kann man in der folgenden Form gliedern:

1. SFT negativ, KBR negativ.

Kein Anhalt für Toxoplasmose. Möglichkeit einer ganz frischen Infektion noch ohne Antikörperbildung besteht jedoch, so daß bei klinischem Verdacht weitere Kontrolluntersuchungen zur Erhärtung der Diagnose nötig sind.

2. SFT positiv, KBR negativ.

2a Verdacht auf ganz frische Infektion; weitere Kontrollen sind erforderlich.

2b Latente Infektion, jeweils in Abhängigkeit von negativem bzw. positivem Toxoplasminhauttest, der allerdings in keinem der von mir untersuchten Fälle angewandt wurde und deshalb für die Auswertung meiner Ergebnisse nicht zur Verfügung steht.

3. SFT mindestens 1 : 1000, KBR mindestens 1 : 10+:

Verdacht auf akute oder chronische Toxoplasmose.

2.4. SFT und KBR auf Toxoplasmose bei Haemoblastosen

In den letzten Jahren wurde mehrfach über das Zusammentreffen von malignen Erkrankungen des lymphatischen Gewebes und hohen Toxoplasmose-Antikörper-Titern berichtet. Es erhob sich die Frage, ob eine Toxoplasmoseinfektion in vorgeschädigten Lymphknoten besonders leicht möglich ist, und die Vermutung, daß der Prozentsatz höherer Titer bei Lymphompatienten größer ist als bei der Normalbevölkerung (Keel u. M.).

Die Durchseuchung der Durchschnittsbevölkerung an Toxoplasmose wurde u. a. von Feldman (USA 1962), Schuman u. M. (USA 1967) und Putzmann (Berlin 1968) untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 eingetragen:

Autor	Zahl der Untersuchten	Pos. Titer in %	ab Titerhöhe
Feldman	2844	19,0	SFT 1 : 4
		0,1	SFT 1 : 1000
Schuman u. M.	126	7,6	SFT 1 : 64
Putzmann	850	36,5	SFT 1 : 256
		9,5	SFT 1 : 1000

Tabelle 1: Durchseuchung der Durchschnittsbevölkerung an Toxoplasmose

Tabelle 2 gibt die Ergebnisse an, die Alexander, Maeder und Müllenbrock (Berlin 1968), Schuman, Choi und Gullen (USA 1967) und Vogel und Lunde (USA 1969) bei Patienten mit malignen Tumoren fanden. Dabei ist nach Pajkarski (1966) der Hämagglutinationstest HAT mit dem Sabin-Feldman-Test SFT vergleichbar.

Autor	Zahl der Untersuchten	Pos. Titer in %	ab Titerhöhe
Alexander und M.	86	41,6	SFT 1 : 256
		23,7	SFT 1 : 1000
Schuman u. M.	126	11,1	SFT 1 : 64
Vogel u.Lunde	240	29,0	HAT 1 : 4
		8,2	HAT 1 : 1458

Tabelle 2: Durchseuchung an Toxoplasmose bei Patienten mit malignen Tumoren

Der Vergleich der beiden Tabellen zeigt, daß bei Patienten mit malignen Tumoren Antikörper-Titer auf Toxoplasmose häufiger vorkommen als bei der gesunden Durchschnittsbevölkerung. Pein hat eine Reihe von Krankenberichten zusammengestellt, bei denen eine Toxoplasmose und maligne Prozesse zusammentreffen. Auch diese Befunde deuten auf eine Beziehung zwischen einer Toxoplasmoseinfektion und Malignomen hin.

2.5. Der Fluoreszenz-Antikörper-Test auf Toxoplasmose (FA-TOX)

Seit einigen Jahren benutzt man im Landes-Medizinal-Untersuchungsamt Berlin-Steglitz, wo alle Berliner Untersuchungen auf Toxoplasmose durchgeführt werden, neben dem SFT und der KBR auch den FA-TOX: es handelt sich um einen Immuno-Fluoreszenztest auf Toxoplasmose, modifiziert nach Sylvester, der gegenüber dem SFT entscheidende Vorzüge bietet. Beim FA-TOX ist beispielsweise keine Titrierung, sondern nur eine Serumverdünnung von 1 : 4 notwendig. Mit dem Fluorszenz-Mikroskop sind anschließend alle dem SFT entsprechenden Titerstufen aufgrund von Quantität und Qualität der Fluoreszenz, je nach Menge der im Serum enthaltenen Antikörper, bestimmbar. Der Arbeitsaufwand gegenüber dem SFT ist ohne Titrierung geringer, Pipettierfehler sind ausgeschlossen. Beim SFT trocknet das Präparat nach kurzer Zeit ein und kann später nicht mehr verwendet werden, während sich beim FA-TOX die Fluoreszenz-Objektträger über längere Zeit nicht verändern, so daß sie für Kontrolluntersuchungen zur Verfügung stehen. Die Methode des SFT verlangt fast während des gesamten Untersuchungsvorganges den Umgang mit lebenden Toxoplasmen, während beim FA-TOX die Objektträger mit formalinpräparierten Toxoplasmen beschickt und damit die Infektionsgefahren vermindert werden. Mit dem wenig aufwendigen FA-TOX wird es in Zukunft leichter möglich sein, Massenuntersuchungen vorzunehmen, um Infektionen mit Toxoplasma gondii frühzeitig erkennen und behandeln zu können.

SFT	KBR	FA-TOX
1 : 4	-	1
1 : 16	-	2 oder +
1 : 64	-	3 oder ++
1 : 256	- oder 1:5	4 oder +++
1 : 1000	1 : 10	5 oder ++++
1 : 4000	1 : 20	6 oder ++++
1 : 16 000	1 : 40	7 oder ++++
1 : 64 000 und höher	1 : 80 und höher	8 oder ++++

Tabelle 3: Titervergleichswerte zwischen SFT, KBR und FA-TOX

3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

3.1. Material und Methodik

Insgesamt 558 Krankheitsgeschichten der Verstorbenen-Kartei der Haemoblastose-Ambulanz des Klinikums Westend der Freien Universität Berlin sind auf verschiedene unten aufgeführte Kriterien von mir untersucht worden. Dabei handelt es sich um die Krankheitsbilder
Lymphogranulomatose (LG),
Retothelsarkom (RS),
Chronische lymphatische Leukämie (CLL),
Morbus Waldenström und Lymphoide Myelome.

Bei 410 der 558 Patienten wurden SFT und KBR auf Toxoplasmose nicht durchgeführt, so daß sie für meine Untersuchungen nicht relevant sind. Von den restlichen 148 Patienten wiesen 34 einen negativen SFT auf, so daß insgesamt 114 Fälle mit mindestens einmal positivem SFT vorliegen (SFT 1 : 4 und größer, KBR Ø und größer). Bei den Kranken handelt es sich um Jugendliche und

Erwachsene beiderlei Geschlechts, ausgenommen Kinder und Säuglinge, die in den Jahren von 1953 - 1972 im Klinikum Westend ambulant oder stationär behandelt worden sind. Die Aufgliederung des Patientengutes zeigt Tabelle 4:

	LG	RS	CLL	MW+LM	Gesamt
SFT und KBR nicht durchgeführt	121	86	191	12	410
SFT und KBR durchgeführt; SFT positiv	43	34	34	3	114
SFT und KBR durchgeführt; SFT negativ	15	5	11	3	34
Gesamt	179	125	236	18	558

Tabelle 4: Aufgliederung des Patientengutes

Die 114 Fälle wurden auf die folgenden Kriterien untersucht:

I. Bei den LG-Patienten wurde das histologische Bild (1 - 4) bei Diagnosestellung festgestellt und

II. für die LG- und RS-Fälle das klinische Stadium der Erkrankung (I - IV) zum Zeitpunkt des SFT.

III. Die Titerhöhe des SFT bzw. des FA-TOX und der KBR auf Toxoplasmose einschließlich Verlaufskontrollen. Bei mehreren SFT beim gleichen Patienten wurden sie nur berücksichtigt, wenn die Titer anstiegen, oder von 1 : 1000 an konstant blieben. Zeitwerte von der Diagnose bis zur Titer-Bestimmung und von der Titer-Bestimmung bis zum Tode des Patienten wurden festgehalten. Ferner waren folgende Werte zum Zeitpunkt der Titer-Bestimmung von Interesse:

1. Wurden Zytostatika gegeben, und wenn ja, welche? Dabei wurde der Zeitpunkt der Applikation notiert, um eine Nachwirkung auf die Tests von 14 Tagen - 3 Wochen nach der letzten Gabe berücksichtigen zu können.

2. Wurde Prednison oder Prednisolon verabreicht?

3. Aus dem Blutbild: a) Die Zahl der Leukozyten.
   b) Die Zahl der Lymphozyten.
   c) Die Zahl der Monozyten.

4. Patienten mit mehrmaligem SFT:
   a) Ansteigen der Lymphozytenzahl in Abhängigkeit vom gleichbleibenden oder steigenden SFT-Titer.
   b) Ist bei Anstieg des SFT-Titers eine gleichzeitige Zunahme tastbarer Lymphknoten feststellbar?

5. Werte der Gamma-Globuline und der Immunglobuline IgM, IgA, IgG zum Zeitpunkt des SFT.

Dieses vorliegende Material wurde im folgenden statistisch ausgewertet, indem nach verschiedenen Gesichtspunkten, Tabellen und Diagramme erstellt worden sind.

In einigen Fällen wurde der Vierfelder-χ^2-Test auf Unabhängigkeit oder Homogenität angewendet, um festzustellen, inwieweit es sich bei den gefundenen Ergebnissen um stochastische Zusammenhänge handelt.

M1 \ M2	+	-	Summe
+	a	b	a+b
-	c	d	c+d
Summe	a+c	b+d	n

M1 = Untersuchte (Kranke, Gesunde)
M2 = Titer
\+ = Kranke bzw. positive Titer
\- = Gesunde bzw. Rest der Patienten ohne diese Titerhöhe

Mit den zwei Alternativmerkmalen M1, M2, den 4 Besetzungszahlen a, b, c, d, den 4 Randsummen und n = a+b+c+d läßt sich die Unabhängigkeit beider Merkmale ablehnen, wenn das berechnete $\hat{\chi}^2$ mit

$$\hat{\chi}^2 = \frac{n\,(ad-bc)^2}{(a+b)\,(c+d)\,(a+c)\,(b+d)}$$

größer oder gleich χ^2 ist mit

$\chi^2_{0,05} = 3{,}841$ entsprechend einem Signifikanzniveau von 5 % bzw. mit

$\chi^2_{0,01} = 6{,}635$ entsprechend einem Signifikanzniveau von 1 %.

Die Wahrscheinlichkeit eines stochastischen Zusammenhanges nimmt mit wachsendem χ^2 zu.

3.2. Ergebnisse

Bei den 114 Fällen mit positiven SFT wurde der Test
bei 66 Patienten nur einmal,
bei 29 Patienten zweimal,
bei 11 Patienten dreimal,
bei 7 Patienten viermal und
bei 1 Patienten fünfmal durchgeführt.

Aufgegliedert nach Krankheitsgruppen ergibt sich für die Anzahl der durchgeführten SFT bei den einzelnen Patienten:

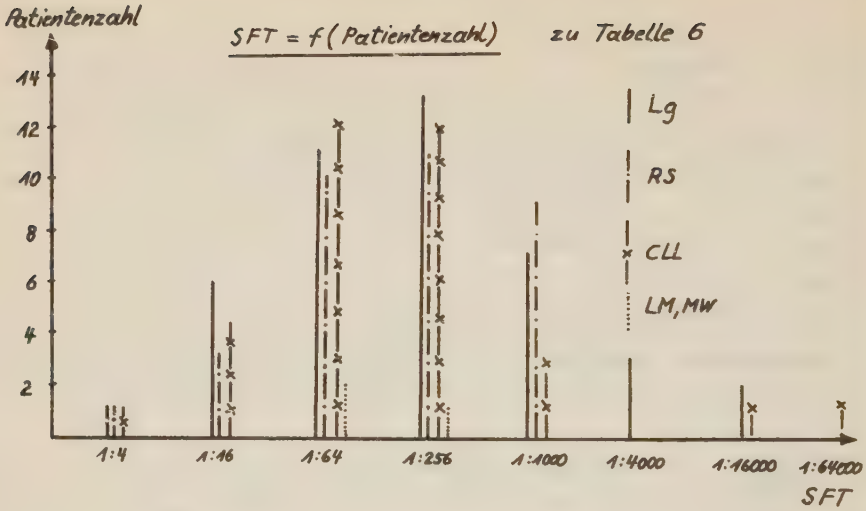
Anzahl der SFT	Anzahl der Patienten bei LG	bei RS	bei CLL	bei LM+MW
1	36	25	36	3
2	14	8	6	1
3	4	3	3	1
4	3	3	0	1
5	1	0	0	0

Tabelle 5

Die höchsten SFT-Werte für jeden Patienten nach Krankheitsbildern aufgegliedert zeigt Tabelle 6:

Höchste erreichte SFT	Anzahl der Patienten bei LG	bei RS	bei CLL	bei LM+MW
1 : 4	1	1	1	0
1 : 16	6	3	4	0
1 : 64	11	10	12	2
1 : 256	13	11	12	1
1 : 1000	7	9	3	0
1 : 4000	3	0	0	0
1 : 16 000	2	0	1	0
1 : 64 000	0	0	1	0

Tabelle 6



Von den 148 Patienten mit mindestens einmal durchgeführtem SFT waren wie oben aufgeführt die Tests bei 114 Patienten positiv, bei 34 dagegen negativ. Putzmann untersuchte 850 Patienten, bei denen der SFT in 617 Fällen positiv und in 233 Fällen negativ ausfiel.

Um festzustellen, ob bei Haemoblastosen der SFT generell signifikant höher liegt als bei Gesunden, oder ob dies erst von bestimmten Titerhöhen an zutrifft, wird der χ^2-Test angewendet, und zwar zuerst für positive SFT aller Titerstufen.

Mit

M1 \ M2	+	-	Gesamt
Kranke	114	34	148
Gesunde	617	233	850
Gesamt	731	267	998

+ = positive Tests
- = negative Tests

wird

$$\hat{\chi}^2 = \frac{998\ (26562 - 20978)^2}{148 \times 850 \times 731 \times 267} = 1{,}267.$$

$\hat{\chi}^2 = 1{,}267$ ist kleiner als $\chi^2_{0{,}05} = 3{,}841$ und damit ergibt sich in diesem Fall kein signifikanter Unterschied.

Die folgende Tabelle gibt die Patientenzahlen für verschiedene Titerhöhen für die insgesamt 148 Patienten an, bei denen mindestens ein SFT durchgeführt wurde.

Zahl der Untersuchten	positive Titer in %	ab Titerhöhe
63	42,6	SFT 1 : 256
26	17,6	SFT 1 : 1000

Demgegenüber liegen die vergleichbaren Werte für positive Titer bei Gesunden nach Putzmann bei
36,5 % (entsprechend 310 von insgesamt 850 Personen) für Titer ab 1 : 256, bzw. bei nur
9,5 % (entsprechend 81 von insgesamt 850 Personen) für Titer ab 1 : 1000.

Wendet man auf die letzte Tabelle im Vergleich zu den Werten, die Putzmann fand, den χ^2-Test an, so ergibt sich für die Titerhöhe ab 1 : 256 mit

M1 \ M2	+	-	Gesamt
Kranke	63	85	148
Gesunde	310	540	850
Gesamt	373	625	998

\+ = Patienten mit der entsprechenden Titerhöhe
\- = Rest der Patienten ohne diese Titerhöhe

$$\hat{\chi}^2 = \frac{998\ (34020 - 26350)^2}{148 \times 850 \times 373 \times 625} = 2{,}002$$

Hier ist $\hat{\chi}^2 = 2{,}002$ $\chi^2_{0{,}05} = 3{,}841$ und damit ist beim Titer ab 1 : 256 noch kein stochastischer Zusammenhang beider Merkmale gegeben.

Für Titer ab 1 : 1000 ergibt sich
mit

M1 \ M2	+	-	Gesamt
Kranke	26	122	148
Gesunde	81	769	850
Gesamt	107	891	998

$$\hat{\chi}^2 = \frac{998\ (19994 - 9882)^2}{148 \times 850 \times 107 \times 891} = 8{,}509.$$

Hier ist $\hat{\chi}^2 = 8{,}509$ $\chi^2_{0,01} = 6{,}635$ und damit ist das Ergebnis nicht nur auf dem 5 %-Niveau, sondern auch auf dem 1 %-Niveau signifikant.

Das histologische Bild der Lg-Patienten bei Diagnosestellung ergab
bei 2 Patienten das Stadium 1,
bei 6 Patienten das Stadium 2,
bei 12 Patienten das Stadium 3,
bei 7 Patienten das Stadium 4.

Bei 16 Patienten war keine Angabe gemacht worden. Hier wurde offenbar keine Probeexcision vorgenommen.

Das klinische Stadium der Erkrankung der Lg- und RS-Patienten zum Zeitpunkt des SFT zeigt Tabelle 7. Eine Aufgliederung in "A" mit allgemeinen Symptomen und "B" ohne allgemeine Symptome kann hier nicht erfolgen, weil die Angaben darüber in den einzelnen Krankheitsgeschichten unvollständig sind. Die an chronischer lymphatischer Leukämie und Lymphoiden Myelomen bzw. Morbus Waldenström erkrankten Patienten sind hier nicht aufgeführt, da es sich bei ihnen um generalisierte Fälle handelt.

Stadium	I	II	III	IV
Lg-Fälle	3	12	26	15
RS-Fälle	4	6	9	21

Tabelle 7

Bei insgesamt 10 Patienten wurden über das klinische Stadium der Erkrankung zum Zeitpunkt des SFT keine Angaben gemacht. Da sie zu dieser Zeit unter Zytostatica-Therapie standen, ist anzunehmen, daß keine Lymphknoten palpabel waren.

Aus Tabelle 7 ist ersichtlich, daß beim Krankheitsbild Lg zum Zeitpunkt des SFT die meisten Patienten das Stadium III aufwiesen, mehr als die Hälfte der RS-Fälle dagegen bereits dem Stadium IV entsprachen.

Tabelle 8 gibt für die verschiedenen Krankheitsbilder im ersten Teil die Zeit in Monaten von der Diagnosestellung bis zum erfolgten SFT, und im zweiten Teil die Zeit zwischen dem SFT und dem Tod der Patienten wieder.

Monate von Diagnose bis SFT

Monate	< 1/2	1/2-1	1-2	2-3	3-5	5-8	8-12	12-18	18-24	>24
Lg	14	5	3	3	4	2	5	3	3	19
RS	21	4	2	2	1	4	2	3	1	6
CLL	14	1	1	0	3	0	2	3	1	15
LM+MW	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Monate vom SFT - Tod

Monate	< 1/2	1/2-1	1-2	2-3	3-5	5-8	8-12	12-18	18-24	>24
Lg	2	2	0	1	3	7	10	8	7	21
RS	0	2	3	5	6	6	8	8	1	7
CLL	1	3	5	3	0	3	5	3	3	15
LM+MW	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3

Tabelle 8

Aus dem ersten Teil der Aufstellung, in dem sämtliche SFT, also auch die der Verlaufskontrollen enthalten sind, geht hervor, daß bei den meisten Patienten der SFT innerhalb der ersten 14 Tage nach Diagnosestellung vorgenommen wurde. Im rechten Teil der Tabelle sind auch die Verlaufskontrollen über den SFT enthalten, insofern erscheinen nach 2 Jahren nach Diagnosestellung noch die im Vergleich recht hohen Zahlen.

Etwa die Hälfte der Patienten wurden zur Zeit der Blutentnahme für die Tests mit Zytostatika behandelt, bzw. es lag die letzte Gabe weniger als 2 - 3 Wochen zurück. Damit ergibt sich die folgende Verteilung:

Krankheitsbild	Patienten mit Zytostatika-Therapie	Patienten ohne Zytostatika-Therapie
Lg	32	29
RS	18	26
CLL	18	23
LM+MW	0	3

Tabelle 9

Tabelle 10 zeigt die Art der verschiedenen applizierten Zytostatika:

	Endoxan®	Thiotepa®	Asta	Leukeran®	Velbe®	TEM®	RO	Vinkristin®
Lg	22	-	3	-	4	-	3	-
RS	11	-	3	-	1	2	-	1
CLL	3	2	3	4	-	6	-	-

Asta = Cyclophosphamid Asta Z 4828
TEM = Triäthylenmelamin
RO = RO-4-64 67-5

Tabelle 10

Am häufigsten wurde Endoxyn verabreicht, gefolgt von Asta, TEM, Velbe vor den restlichen. Die Gabe von Prednison bzw. Prednisolon war nur bei 2 Lg- und einem RS-Patienten verzeichnet und kann daher nicht zum Vergleich herangezogen werden.

Blutwerte: Leukozyten, Lymphozyten, Monozyten

Die Anzahl der Patienten, die gemäß den Krankheitsbildern die entsprechenden Blutwerte aufwiesen, ist in den Tabellen 11, 12 und 13 eingetragen. Die zum Teil sehr niedrigen Leukozytenwerte sind auf die Gabe von Zytostatika zum Zeitpunkt der Blutentnahme zurückzuführen. Bei einer Reihe von Patienten, besonders bei denen, die unter Zytostatika-Therapie standen, wurde lediglich die Gesamtleukozytenzahl bestimmt und auf das Differentialblutbild verzichtet. Sie sind in der Spalte "Keine Angabe" aufgeführt.

	keine Angabe	< 1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-8	8-10	10-15	15-18	18-22	22-26	26-30	30-40	40-50	50-100	>100
Lg	0	1	6	1	7	13	3	9	9	7	1	4	-	-	-	-	-	-
RS	0	0	2	6	6	11	5	10	2	3	-	-	-	-	-	1	-	-
CLL	2	0	0	3	2	2	4	4	3	3	1	1	1	4	3	1	4	3
LM+MW	-	-	-	-	-	1	-	1	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-

Tabelle 11: Leukozyten in Tausend pro mm^3

	keine Angabe	0-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	81-90	91-100
Lg	13	8	21	14	5	-	-	-	-	-	-
RS	6	4	10	16	7	2	1	-	-	1	-
CLL	8	0	0	4	1	3	2	2	5	6	10
LM+MW	0	0	1	1	-	-	-	-	-	1	-

Tabelle 12: Lymphozyten in %

	keine Angabe	0-4	5-9	10-14	>14
Lg	17	22	17	3	2
RS	8	17	13	7	1
CLL	12	23	5	1	0
LM+MW	0	2	1	0	0

Tabelle 13: Monozyten in %

Fälle mit gegenüber dem Vorbefund erhöhter Lymphozytenzahl bei gleichbleibendem bzw. ansteigendem SFT-Titer

Das Differentialblutbild wurde leider nicht bei jeder SFT-Verlaufskontrolle bestimmt, so daß nur die Werte vorliegen, die in Tabelle 14 aufgeführt sind.

Lymphozytenzahl gestiegen bei Krankheitsbild	ja	nein	keine Angabe
Lg	2	10	10
RS	3	5	6
CLL	3	-	6
MW+LM	-	-	3

Tabelle 14

Das Differentialblutbild zeigte insgesamt 8 Fälle mit erhöhter Lymphozytenzahl. Beim Krankheitsbild Lg handelte es sich um den gleichen Patienten mit 2 gleichbleibenden SFT-Titern von 1 : 16 000 bei von 1 : 80 auf 1 : 160 erhöhter, bzw. von 1 : 80 auf 1 : 40 erniedrigter KBR. Bei einem Patienten mit RS blieb der SFT-Titer mit 1 : 1000 und die KBR mit 1 : 10 konstant, ein zweiter hatte bei negativer KBR einen von 1 : 64 auf 1 : 256 angestiegenen SFT-Titer. Beim dritten Patienten blieb der FATOX vierfach positiv entsprechend einem SFT von 1 : 1000 bei einer KBR von 1 : 10, wobei der Vorbefund KBR-Eigenhemmung ergab. Bei CLL zeigte sich bei einem Patienten mit beidemal

negativer KBR ein Ansteigen des SFT-Titers von 1 : 16 auf 1 : 64. Ein weiterer Patient wies bei steigenden SFT-Titern von 1 : 256 auf 1 : 1000 eine KBR-Erhöhung auf 1 : 5 auf. Bei einer späteren Untersuchung trat bei gleichem SFT Eigenhemmung bei der KBR auf.

Zunahme der Lymphknotenschwellungen bei SFT-Anstieg

Tabelle 15 gibt die gefundenen Werte an:

	ja	nein
Lg	8	4
RS	4	5
CLL	2	2
MW+LM	keine Angabe	keine Angabe

Tabelle 15

Im einzelnen ergibt sich folgendes Bild:

Krankheitsbild Lg:

Bei Lg erfolgte in 8 Fällen eine Zunahme von Lymphknotenschwellungen mit Anstieg des SFT. Fünf dieser Patienten standen unter Zytostatika-Therapie. Bei einem der drei restlichen Patienten ohne Zytostatika-Gabe handelte es sich um einen erwiesenen Fall von Toxoplasmose. Alle vier "Nein-Fälle" erhielten Zytostatika.

Krankheitsbild RS:

Von den vier Patienten mit zunehmenden Lymphknotenschwellungen erhielten zwei Zytostatika und zwei keine. Auch hier wurden alle fünf "Nein-Fälle" mit Zytostatika behandelt.

Krankheitsbild CLL:

Einer der beiden Patienten mit zunehmenden Lymphknotenschwellungen stand unter Zytostatika-Therapie und ebenfalls beide Patienten, bei denen keine Schwellungen beobachtet wurden.

Gamma-Globuline und Immunglobuline:

Die Bestimmung der Gamma- und der Immunglobuline wurde nicht bei jedem SFT durchgeführt. Von den angegebenen Werten lagen etwa ein Drittel im Bereich der Normalwerte (Gamma = 12 - 20 %, IgM = 80 - 100 mg%, IgA = 100 - 150 mg% und IgG = 800 - 1500 mg%). Die verbleibenden, außerhalb der Normwerte liegenden zwei Drittel sind in Abhängigkeit voneinander und in Abhängigkeit vom SFT bzw. von der KBR auf Toxoplasmose in den Diagrammen Nr. 1 - 4 dargestellt; siehe hierzu die S. 29-32.

Bei den insgesamt 7 Fällen mit mehrmaligem und dabei ansteigendem SFT-Titer, bei denen gleichzeitig auch die Gamma-Globuline bestimmt wurden, trat in 5 Fällen eine Zunahme desselben auf.

Diskussion der Diagramme

Aus dem Diagramm 1 ist bei Gamma in Abhängigkeit vom SFT mit wachsendem SFT-Titer das relative Ansteigen der Gamma-Globuline erkennbar.

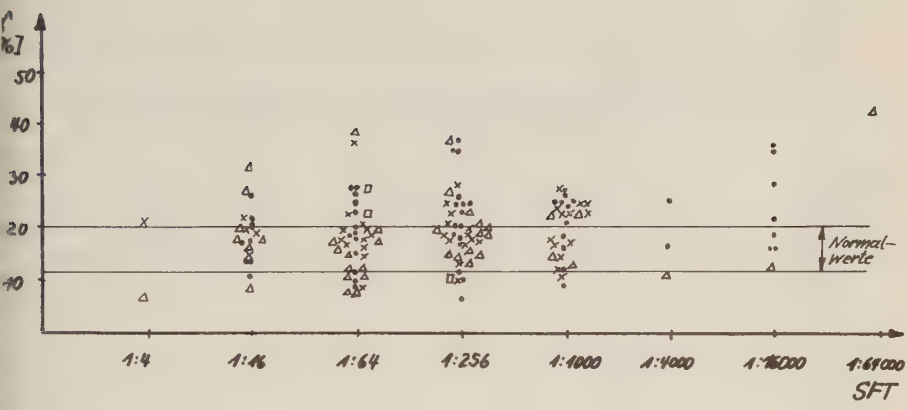
Diagramm 2 zeigt für Lg und RS die steigenden Werte der IgA und die relative Verminderung der IgM - hier auch für die CLL - bei wachsenden Gamma-Werten. Die IgG liegen fast alle im Bereich der Normalwerte.

Diagramm 3 läßt bei den Krankheitsbildern Lg und RS die Erhöhung der IgA und zusätzlich für CLL die Verminderung der IgM bei niedrigen bis mittleren SFT-Werten erkennen.

Einzelkasuistik

Im folgenden werden 4 von insgesamt 10 Einzelfällen beschrieben, die wegen hoher Werte für Gamma-Globuline und Immunglobuline imponieren und unter den 10 Fällen für Toxoplasmose am meisten typisch sein könnten. Es handelt sich zweimal um Lg und je einmal um RS und CLL. Nachstehend sind einige für die Diagnose der Toxoplasmose typische Anzeichen aufgeführt, soweit sie mit den Symptomen der im Rahmen dieser Arbeit behandelten Haemoblastosefälle korrespondieren.

Diagramm 1 $\gamma = f(SFT, KBR)$



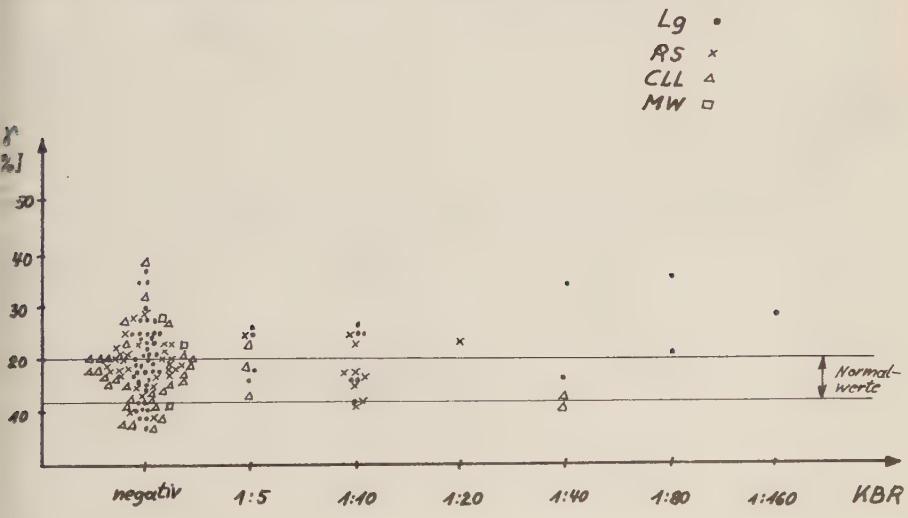


Diagramm 2 $Jg(A,M,G) = f(\delta)$

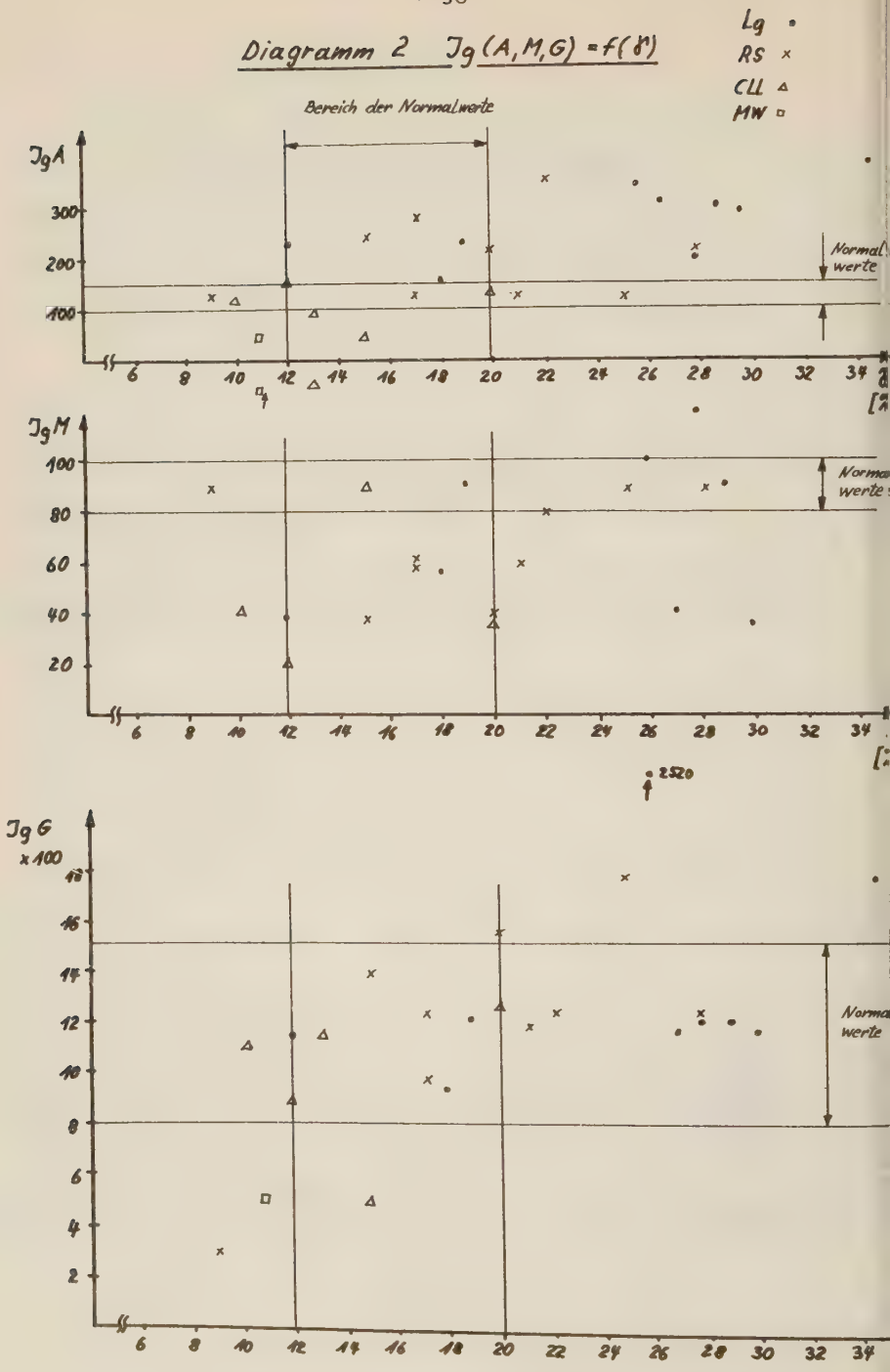


Diagramm 3 Jg(A,M,G) = f(SFT)

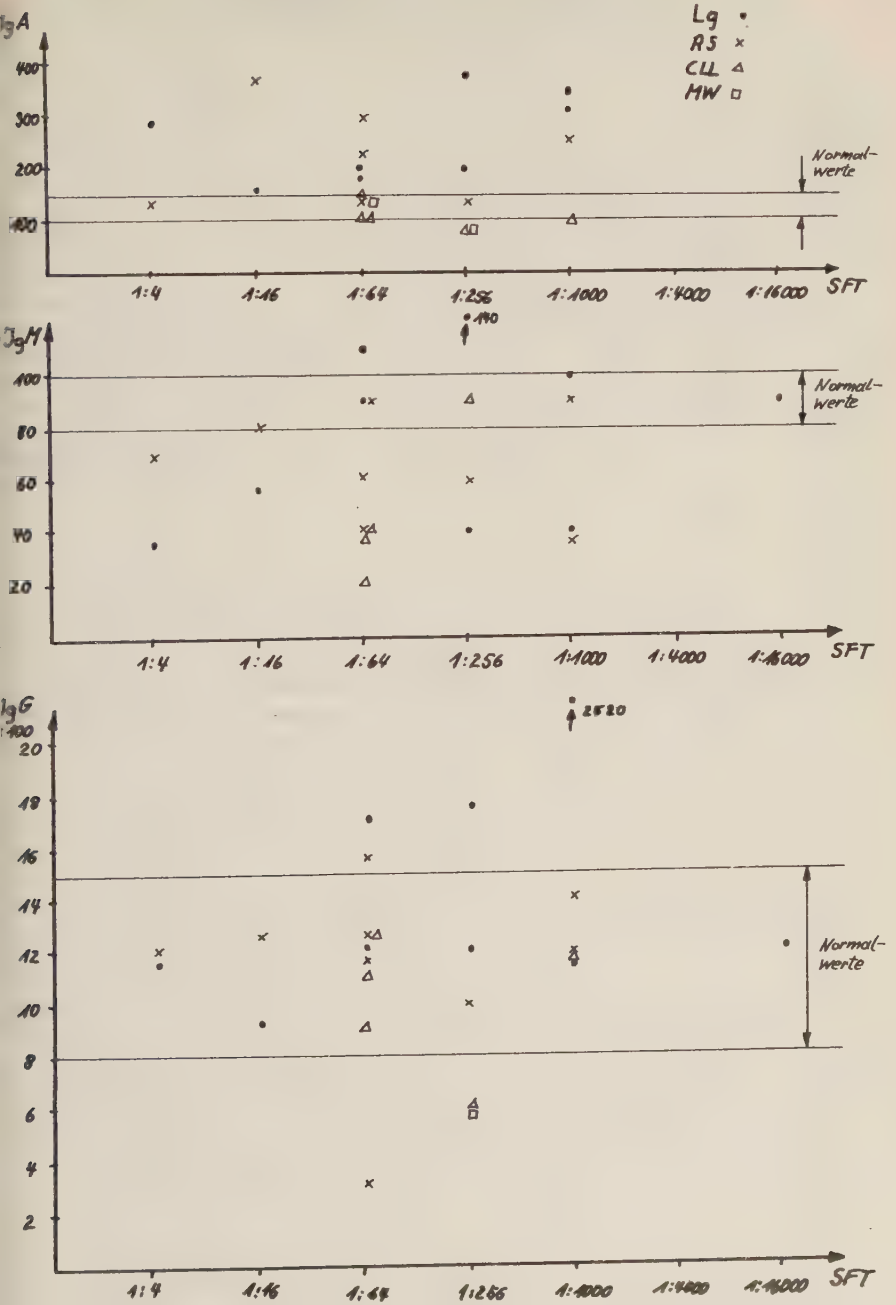
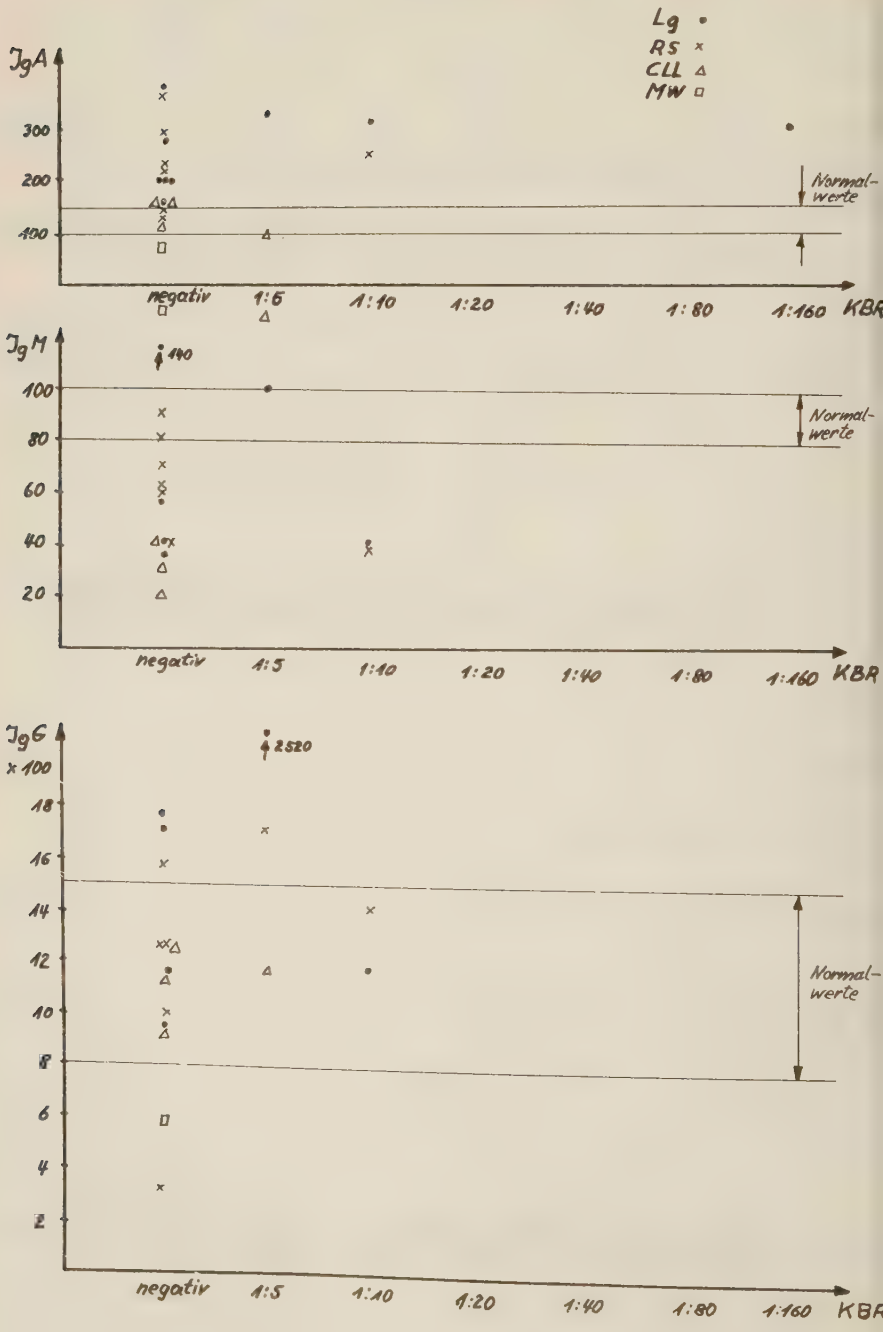


Diagramm 4 Jg (A,M,G) = f (KBR)



Lymphknotenbeschaffenheit:	Anfangs schmerzhaft, vorwiegend cervikal oder okzipital, gut verschieblich, nicht miteinander verbacken
Histologie:	Hyperplasie der retikulären Elemente, teilweise in Epitheloidzellen umgewandelt; zahlreiche und große lymphatische Retikulumzellen, Plasmoblasten treten deutlich hervor
Lymphozytose:	auch Lymphomonozytose möglich
Lymphopoese:	ist links verschoben, auch
atypische Lymphozyten:	möglich
Leberbeteiligung:	interstitielle granulomatöse Hepatitis und
Milzschwellungen	kommen vor

Fall 1: Lg

Jutta G., geboren 28.8.1948, gestorben 22.2.1969.
Anfang 1965 Lymphome am Hals, im Mediastinum und in der Leistenbeuge. Diagnose: Lg, zytologisch und histologisch gesichert in der Charité. Bestrahlungs-Therapie. August 1965 im linken Kieferwinkel und in der rechten Supraclaviculargrube je ein pflaumengroßer indolenter Lymphknoten. Unverträglichkeit für Endoxan, daher Röntgenbestrahlung. November 1965 erstmals in Haemoblastose-Ambulanz im Westend-Krankenhaus. Blutbild: Leukozyten 3900, Lymphozyten 51 %, Monozyten 7 %, Gamma = 19.

1.8.1966 Behandlung wieder im Westend-Krankenhaus. Leukozyten 6300, Lymphozyten 19 %, Monozyten 5 %, Gamma = 19. Zytostatische Behandlung mit Velbe. Seit September 1967 mehrmals 2-3 Tage lang Fieber bei 39° C, im September 1967 14 Tage lang Schmerzen im rechten Schultergelenk. Auch Anfang Dezember 1967 regelmäßig erhöhte Temperatur. Mitte Dezember 1967 bis 20.1.1968 Aufenthalt in der Charité, dort bis 39° C Fieber. Am 20.1.1968 wieder fieberfrei. Seit 27.1.1968 zunehmend starke Übelkeit, Nachtschweiß, hochgradige Müdigkeit und Abgeschlagenheit. Aufenthalt im Westend-Krankenhaus 26.2.-6.3. und 10.3.-25.5.1968.

Bei Aufnahme am 26.2.1968 reduzierter AZ und KZ, hochgradige Müdigkeit und Leistungsunfähigkeit. 40° C Fieber, BSG 138/142.

Erster Befund vom 27.2.1968:

SFT 1 : 16 000, KBR auf Toxoplasmose 1 : 80, Leukozyten 14 700, Lymphozyten 13 %, Monozyten 1 %, einige atypische Lymphozyten, Gamma = 22. Endoxan-Therapie. Nach viertägiger antibiotischer Therapie klang das Fieber ab. 10.3.1968 Zeichen einer akuten Hepatitis. Histologischer Befund: Mittelschwere subakute Hepatitis. Aus dem vorliegenden Material: keine Lg. Kontrollpunktion am 10.5.1968 dagegen: histologisch nur noch leichte bis mäßig starke chronische interstitielle Hepatitis. Deutung der Veränderungen als Restzustand nach Virus-Hepatitis. Im Punktat kein Anhalt für Morbus Hodgkin.

Zweiter Befund vom 13.3.1968:

SFT 1 : 16 000, KBR auf Toxoplasmose 1 : 160, Leukozyten 1400, Gamma = 29, starke Vermehrung der IgA, Zunahme der Lymphknotenschwellungen. Lymphographie vom 15.3.1968 zeigte deutliche Größenzunahme der paraaortalen Lymphknoten im Sinne der Grundkrankheit.

Dritter Befund vom 21.3.1968:

SFT 1 : 16 000, KBR auf Toxoplasmose 1 : 80, Leukozyten 1500, Lymphozyten 13 %, Monozyten keine, einige atypische Lymphozyten.

Vierter Befund vom 6.5.1968:

SFT 1 : 16 000, KBR auf Toxoplasmose 1 : 40, Leukozyten 1500, Lymphozyten 37 %, Gamma = 35, Zunahme der Lymphknotenschwellungen. Zytostatische Behandlung mit Velbe. Am 15.5.1968 typischer Herpes zoster in regio C 3 - C 5 rechts. Patient verläßt gegen ärztlichen Rat die Klinik, geht zurück in den Ostsektor. Nach weiterer Verschlechterung des Gesundheitszustandes und schwerer hämorrhagischer Diathese verstarb die Patientin in der Charité am 22.2.1969. Sektionsbefund: Lg mit Befall der paraaortalen, periportalen, peripankreatischen Lymphknoten. Multiple Myelome in der Milz und weiteren Organen.

Fall 2: Lg

Veronika K., geboren 13.3.1933, gestorben 17.7.1964.
1959 Lymphknotenschwellungen am Hals. Eine PE war angeblich ohne Befund. Röntgentherapie mit 8000 R. Im Februar 1962 Appetitlosigkeit, Schmerzen im rechten Oberbauch, Gewichtsabnahme und Leistungsminderung. Zu dieser Zeit keine Lymphknotenschwellungen, Leber und Milz nicht vergrößert zu tasten. Leukozyten 6900, Lymphozyten 32 %, Monozyten 3 %. Dezember 1963 Patientin ist kachektisch. Keine peripheren Lymphknoten tastbar. Leukozyten 8000, Lymphozyten 15 %. Diagnosevermutung: Lg in abdominaler Lage. Aufenthalt im Westend-Krankenhaus vom 2.1.1964 - 20.2.1964. Bei Aufnahme verminderter EZ, sehr schlechter AZ, starke Anämie von 8 g%, Leber und Milz vergrößert.

Befund vom 6.1.1964:

SFT 1 : 1000, KBR auf Toxoplasmose negativ, Leukozyten 6700, Lymphozyten 20 %, Gamma = 25. Weitere Befunde der folgenden Tage durchaus zu Lg passend: stark erhöhte BSG von 150/160, Lymphopenie im peripheren Blutbild, Lymphozyten 13 %, Monozyten 5 %, Vermehrung der Gamma-Globuline. Milz und Leber vergrößert, Milz hart, bestehende Temperaturen um 38° C schwankend. Zytostatische Therapie. Bei Entlassung am 20.2.1964 hatte der Milztumor gering an Größe abgenommen.

Von hier ab bis zum Tod am 17.7.1964 fehlen weitere Angaben.

Fall 3: RS

Gabriele E., geboren 4.1.1945, gestorben 18.4.1972.
Im Herbst 1971 ein derber, etwa pflaumengroßer Knoten links supraclavicular, rechts medial. Radio-Jod-Test zeigte keine Abweichung von der Norm. Exstirpation des Knotens und histologische Sicherung eines RS im Stadium II B. Einleitung von zytostatischer Medikation, die ambulant fortgesetzt wurde.

Erster Befund vom 26.11.1971:

SFT positiv, KBR auf Toxoplasmose: Eigenhemmung, FA-TOX ++++, Endoxan-Therapie, Leukozyten 6300, Lymphozyten 22 %, Monozyten keine, Gamma = 23. Am 17.12.1971 KBR auf Ornithose 1 : 20 +++ mit dem Hinweis: Anhalt für Ornithose-Infektion besteht klinischerseits nicht. Am 2.2.1972 neue stationäre Aufnahme, da trotz ambulanter zytostatischer Therapie progrediente Verschlechterung eintrat. Inzwischen ist ein Retothelsarkom im Stadium IV B bestätigt worden.

Zweiter Befund vom 4.2.1972:

SFT positiv, KBR auf Toxoplasmose 1 : 10, FA-TOX ++++, Endoxan-Therapie, Leukozyten 3000, Lymphozyten 32 %, Monozyten 1 %, Gamma = 25, Zunahme von Lymphknotenschwellungen, im Bereich der linken Halsseite faustgroßer Lymphknoten-Konglomerattumor, mit der Unterlage und der Haut fest verbacken. Keine Leberbeteiligung.

Befund vom 7.2.1972:

Lymphozyten 56 %, Monozyten 1 %, im Sternalmark unauffälliger Gehalt an lymphoiden Retikulumzellen. Trotz massiver zytostatischer Therapie erfolgte Fortschreiten der Krankheit, auch die darauf folgende Bestrahlung der linken Halsseite ergab keine Beeinflussung des Tumors. Exitus letalis durch Herz- und Kreislaufversagen. Die autoptische Untersuchung zeigte einen massiven Befall des Mediastinums sowie sämtlicher retroperitoneal gelegener Lymphknoten, ferner einzelne Metastasen im Bereich der HWS. Mehrere kleine Metastasen im Leberparenchym, ferner eine massive metastatische Besiedlung der Pleura visceralis links, sowie des gesamten Zwerchfells.

Fall 4: CLL

Paul Sch., geboren 13.10.1896, gestorben 1.7.1969.
Anfang 1969 Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust, Schweißausbrüche, Druckschmerz in Milzgegend, Schwellung der rechten Leiste.

Befund vom 9.5.1969:

SFT 1 : 64 000, KBR auf Toxoplasmose: Eigenhemmung, Leukozyten 64 000, Lymphozyten 94 %, Monozyten keine, Gamma = 43, Tonsillen gerötet und vergrößert, cervicale Lymphome von Erbsen- bis Bohnengröße, axillär und inguinal beiderseits von Erbsengröße. Herz o. B., Lungenemphysem, Leber o. B., Milz vergrößert tastbar, deutliche Steigerung des Gehaltes an lymphoiden Retikulumzellen. Beurteilung des Krankheitsbildes: lymphatische Infiltration des Knochenmarks mit ausgeprägter Verdrängung der Haemopoese. Diagnose: CLL. Exitus letalis am 1.7.1969 durch Herz- und Kreislaufversagen.

4. DISKUSSION UND SCHLUSSFOLGERUNGEN

Bei den aufgeführten 4 Fällen kann trotz einiger Symptome, die typisch für Toxoplasmose sind, in keinem Fall wirklich bewiesen werden, daß es sich um dieses Krankheitsbild handelt. So ist im Fall 1 bei gesicherter Lg im November 1965 zwar eine Lymphozytose von 51 % festgestellt worden, die für eine Erkrankung an Toxoplasmose sprechen könnte, aber leider wurde zu dieser Zeit keine SFT-Bestimmung bzw. KBR auf Toxoplasmose durchgeführt. Auch die vom 3. zum 4. Befund ansteigenden Lymphozyten von 13 % auf 37 % geben keinen Hinweis auf Toxoplasmose, da die KBR in der gleichen Zeit von 1 : 80 auf 1 : 40 fiel.

Die im 2. Fall 1959 im Halsbereich aufgetretenen LK-Schwellungen, wie auch die 32 % Lymphozyten im Februar 1962 geben keine gewünschten Hinweise, weil eine Bestimmung des SFT-Titers und der KBR auf Toxoplasmose nicht erfolgten. Die Lymphopenie von 13 % Lymphozyten bei einem SFT von 1 : 1000 Anfang 1964 spricht zu diesem Zeitpunkt gegen eine Toxoplasmose-Erkrankung.

Im Fall 3 bestand bei einem FA-TOX ++++ entsprechend einem SFT von 1 : 1000 und einer KBR von 1 : 10 bei 32 % Lymphozyten der LK-Konglomerattumor, der jedoch mit der Unterlage und der Haut

fest verbacken war, wogegen im Toxoplasmosefall die Lymphknoten gut verschieblich sind. Die 3 Tage später festgestellte Lymphozytose mit 56 % Lymphozyten läßt jedoch an eine Miterkrankung an Toxoplasmose denken, obwohl im Sternalmark der Gehalt an lymphoiden Retikulumzellen unauffällig ist. Das Ergebnis der KBR auf Ornithose von 1 : 20 +++ läßt möglicherweise auf eine Mitreaktion bei maligner Erkrankung schließen, denn ein Anhalt für eine Ornithose-Infektion bestand klinischerseits nicht.

Im 4. Fall handelt es sich wegen des hohen SFT-Titers von 1 : 64 000 eventuell um eine Miterkrankung an Toxoplasmose. Leider sind auch hier keine weiteren Kontrolluntersuchungen durchgeführt worden.

Bei Patienten mit gleichbleibend hohem oder steigendem SFT und dabei zunehmender Lymphozytenzahl ist nur in einem Fall, der auch als Einzelfall unter dem Krankheitsbild RS beschrieben wurde, eine eventuelle Miterkrankung an Toxoplasmose denkbar. In den restlichen 7 Fällen handelt es sich trotz zunehmender Lymphozytenzahl nicht um eine Lymphozytose - einem Kriterium für eine Erkrankung an Toxoplasmose - oder die ansteigenden SFT-Werte liegen bei noch niedrigen Werten. Auch hier wären weitere Kontrollen des SFT-Titers wünschenswert gewesen.

Bei den Patienten, bei denen der SFT mehrfach bestimmt wurde und ansteigend war, erfolgte in allen Fällen ohne Zytostatika-Therapie eine Zunahme der LK-Schwellungen.

Selbst bei mehreren Patienten mit Zytostatika-Therapie war diese Zunahme zu verzeichnen.
Alle Patienten, bei denen eine Zunahme der LK-Schwellungen bei steigendem SFT nicht erfolgte, standen ausnahmslos unter zytostatischer Medikation.

Da alle humoralen und zellulären Immunreaktionen von einem gesunden lymphoretikulären Gewebe von Knochenmark, Thymus, Milz und Lymphknoten abhängig sind und alle bösartigen Erkrankungen des lymphoretikulären Gewebes mit humoralen und zellulären Immundefekten einhergehen, was zur Folge hat, daß bei Lg, RS

und CLL gehäuft Virus-Infektionen auftreten, ergibt sich die Frage, ob auch der Parasit Toxoplasma gondii sich durch diese Immundefekte vermehrt ausbreiten kann. Um dies zu klären, müßten die Gamma- und Immunglobulinbestimmungen konsequenter durchgeführt werden, als es im untersuchten Material der Fall war.

Kabelitz greift die Diskussion darüber auf, ob umgekehrt latente Toxoplasmose durch andere Erkrankungen aktiviert werden könnte, hält aber diese Möglichkeit nur unter außergewöhnlichen Umständen für gegeben. Er stellt fest, daß oftmals junge Menschen SFT-Titer von 1 : 1000 und höher ohne gleichzeitig irgendwelche klinische Symptome einer chronischen Organerkrankung aufweisen.

Wie Kabelitz konnte ich eine Parallele zwischen Titersteigerungen und Zunahme der Gamma-Globuline feststellen.

An Hand des von uns untersuchten Patientengutes ließ sich nachweisen, daß die SFT-Titer bei Haemoblastosen höher als bei Gesunden liegen, und zwar ist das Ergebnis für SFT-Titer von 1 : 1000 und höher auf dem 1 %-Niveau signifikant.
Wie oben erwähnt, wurden die Titerhöhen von 850 Gesunden von Putzmann ermittelt.

Die verwendeten Werte von Kranken und Gesunden sind miteinander vergleichbar, da es sich um Patienten derselben Stadt handelt und somit Unterschiede der Durchseuchungsraten verschiedener Länder, sowie zwischen Stadt- und Landbevölkerung entfallen. Ferner wurden die Tests im gleichen Labor bei gleichen Versuchsbedingungen durchgeführt.
Es ergibt sich als Folgerung der vorausgegangenen Untersuchungen, daß Patienten mit Haemoblastose und positivem SFT entweder beide Krankheiten aufweisen, oder aber der SFT als unspezifisch angesehen werden muß.

Mit Ausnahme eines einzelnen Falles von erwiesener Toxoplasmose konnte für die übrigen 147 Fälle kein Nachweis für Toxoplasmose-Erkrankung erbracht werden. Tatsächlich liegen jedoch die SFT-Titer bei Haemoblastose-Patienten höher als bei Gesunden, so daß offensichtlich der SFT bei Haemoblastose-Fällen

als unspezifisch gewertet werden muß.

5. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wird untersucht, ob Haemoblastosefälle generell höhere SFT- und KBR-Titer aufweisen, oder ob es sich lediglich um Einzelfälle handelt.

Von den insgesamt 558 Krankheitsgeschichten der Verstorbenen-Kartei der Haemoblastose-Ambulanz des Klinikums Westend der Freien Universität Berlin werden die 114 Fälle mit mindestens einmal positivem SFT nach klinischen, haematologischen, immunologischen und chemotherapeutischen Gesichtspunkten untersucht.

An dem vorliegenden Patientengut wird nachgewiesen, daß Haemoblastosefälle generell höhere SFT- und oft auch höhere KBR-Titer als Gesunde aufweisen. An Hand von statistischen Methoden wird bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 % gesichert, daß bei Haemoblastosen SFT-Titer ab 1 : 1000 häufiger vorkommen als bei Gesunden.

Es wird unter Zugrundelegung des vorliegenden Patientengutes postuliert, daß bei Haemoblastosefällen der SFT unspezifisch erhöht sein kann.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Alexander, M.: Die Erwachsenentoxoplasmose Zs. f. ärztl. Fortbildung 1/1965

2. Alexander, M.: Toxoplasmose, Wissen und Praxis 35/1964

3. Alexander, M.: Epidemiologie, Klinik und Therapie der Toxoplasmose, Med. Klinik 65, 283, 1970

4. Alexander, M.: Diagnostische Maßnahmen bei der Toxoplasmose des Erwachsenen, Dtsch. med. Wschr. 94, 608, 1969

5. Alexander, M., W. Maeder und D. Müllenbrock: Der Sabin-Feldman-Test bei tierexperimentell erzeugten Tumoren. Verhandl. d. Deutsch. Gesellsch. f. innere Med. 74, 660, 1968

6. Berger, I.: Zur Epidemiologie der Toxoplasmose Arch. Hyg. Bakt. 152, 523, 1969

7. Brunner, E., Ehringer, N.: Die Bedeutung der erworbenen Erwachsenentoxoplasmose, Wien. Z. inn. Med. 48, 9-24, 1967

8. Chauvergne, I., C. Menge, M. Boisseau et B. Hoerni: Lymphoréticulopathie maligne et toxoplasmose. Ann. Pediat. 45, 2816, 1969

9. Conolly, C. S.: Hodgkin's disease associated with toxoplasma gondii, Arch. Int. Med. 112, 393, 1962

10. Elias, M.: Beiträge zur Epidemiologie der Toxoplasmose. Z. Tropenmed. Parasit. 17, 87, 1966

11. Ehrke, D.: Die Erwachsenen-Toxoplasmose, Z. f. ärztl. Fortbildung, 60, 535, 1966

12. Fahey, I. L.: Autibodies and immunglobulins, J. Americ. med. Ass. 194, 71 und 255, 1965

13. Falk, W., Waltersdorfer-Hinrichs, R.: Betrachtungen zur Diagnose und Differentialdiagnose der Lymphknotentoxoplasmose im Kindesalter, Ann. paediat. 261, 349, 1963

14. Franke, H., Merold, M., Ruhl, E.: Über die histologisch und serologisch diagnostizierbare Lymphadenitis toxoplasmotica. Dtsch. med. Wschr. 94, 948, 1969

15. Goodman, M., Mile, E.: Four uncommon infections in Hodgkin's disease, Jama 198, 1129, 1966

16. Granz, W.: Erworbene Toxoplasmose, Münch. Med. Wschr. 109, 715, 1967

17. Hellbrügge, T.: Konnatale Toxoplasmose, Werk-Verlag Dr. E. Banaschewski, München 1957

18. Hooft, C., Delbeke, M. J. et Lanno, R.: Leucémie et toxoplasmose. Arch. franc. Pédiat. 19, 1201, 1962

19. Huldt, G.: The dye test and complement fixation test in toxoplasmosis, Acta path. microbiol. scand. 43, 141, 1958

20. Jelen, S.: Tierexperimentelle Untersuchungen über den Sabin-Feldman-Test bei Mäusevirusleukämien. Med. Diss. FU Berlin 1972

21. Kabelitz, H.: Untersuchungen über unspezifische Mitreaktionen und Titerschwankungen in den Toxoplasma-Seroreaktionen. Klin. Wschr. 38, 602, 1960

22. Kabelitz, H.: Klinik, Hämatologie, Serologie, Therapie und Differentialdiagnose der LK-Toxoplasmose, Dt. Arch. Klin. Med. 206, 583, 1966

23. Keel, H., Roth, W., Keiser, G., Reutter, F. und Martz, G.: Über das Zusammentreffen von M. Hodgkin und Toxoplasmose. Schw. Med. Wschr. 94, 1465, 1963

24. Krug, K.: Blutbild und Lymphadenogramm bei Toxoplasmose-Lymphadenopathie, Folia haemat. 85, 274, 1966

25. Kudicke, H. und Pöhlig, W.: Erfahrungen und statische Betrachtungen über den Serofarbtest nach Sabin und Feldman. Z. Hygiene 140, 350, 1954

26. Maeder, H. U.: Tierexperimente zur Klärung der Frage, ob bei Tumoren unspezifische Erhöhungen des Sabin-Feldman-Testes vorkommen. Med. Diss. FU Berlin, 1968

27. Mohr, W., Piekarski, G.: Die Toxoplasmose, eine meldepflichtige Infektionskrankheit. Dtsch. med. Wschr. 89, 1400, 1964

28. Müllenbrock, D.: Klinische und tierexperimentelle Untersuchungen über den Sabin-Feldman-Test bei Haemoblastosen und Tumoren. Med. Diss. FU Berlin, 1969

29. Piekarski, G., Saathoff, M. und Korte, W.:
Zum Problem der Sepzifität der Toxoplasma-Seroreaktionen. Tropenmedizin und Parasitologie 8, 356, 1957

30. Piekarski, G., Seeliger, H. P. R., Saathoff, M.:
Zur Frage der Spezifität der Toxoplasma-Seroreaktion, Z. Hyg. 144, 202, 1957

31. Piekarski, G.: Zur Deutung der Ergebnisse immunologischer Methoden bei der Toxoplasmose. Toxoplasmose - Praktische Fragen und Ergebnisse, Thieme Verlag, Stuttgart 1966

32. Putzmann, L.: Serologische Untersuchungen auf Toxoplasmose bei Gesunden. Med. Diss. FU Berlin, 1971

33. Remington, S. J., Jacobs, L., Kaufman, H.:
Toxoplasmosis in the adult. New Engl. J. Med. 262, S. 180 und 237, 1960

34. Sachs, L.: Statistische Methoden, Springer-Verlag Berlin 1972

35. Schuman, L., N. Choi and W. Gullen: Relationship of central nervous system neoplasms to Toxoplasma gondii infection. Am. J. Publ. Health. 57, 848, 1967

36. Scheurlen, P. G., Schwarz, J. A.: Erkrankungen mit Störungen der Immunglobulinsynthese. Inn. Med. in Praxis u. Klinik. Hornbostel, Kaufmann, Siegenthaler, Bd. III, G. Thieme-Verlag, Stuttgart 1973

37. Scheurlen, P. G.: Maligne Erkrankungen des lymphoretikulären Systems. Inn. Med. in Praxis und Klinik. Hornbostel, Kaufmann, Siegenthaler, Bd. III, G. Thieme-Verlag, Stuttgart 1973

38. Thalhammer, O.: Klinik, serologische Diagnostik und Therapie der Toxoplasmose, Wien. Med. Wschr. 113, 375, 1963

39. Thiel, Ph. van: Das Problem der Spezifität des SFT. Aut. van Leuwenhoek 24, 113, 1958

40. Vietzke, W., Geldermann, G., Grimley, P. and Valsamis, M.:
Toxoplasmosis complicating malignancy. Cancer 21, 816, 1968

41. Vogel, C., and Lunde, M.: Toxoplasma serology in patients with malignant diseases of the reticuloendothelial system. Cancer 23, 614, 1969

42. Westphal, A., Mühlpfordt, H.: Untersuchungen über Wesen und Fehlerquellen des Sabin-Feldman-Testes. Z. Hyg. Inf. 131, 423, 1950

43. Wilmanns, W.: Leukämien und leukämoide Reaktionen. Innere Med. in Praxis und Klinik. Hornbostel, Kaufmann, Siegenthaler, Band III, G. Thieme-Verlag, Stuttgart 1973

44. Sylvester, B.: Persönliche Mitteilung zum Fluoreszenz-Antikörper-Test auf Toxoplasmose

Frau Professor Dr. med. Meta A l e x a n d e r danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und ihre Unterstützung und Hilfsbereitschaft bei der Anfertigung der Arbeit.

Mein Dank gilt auch Herrn Professor Dr. med. Heinrich G e r h a r t z , sowie Herrn Dr. med. Bruno S y l - v e s t e r , die mich bei theoretischen und praktischen Fragen hilfreich unterstützt haben.

Lebenslauf

Am 20. März 1934 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Werner Wackernagel und seiner Ehefrau Birginia, geb. Witt, in Berlin geboren.

Durch nachkriegsbedingte Unterernährung und Krankheit Abitur erst 1956 an der 5. OWZ in Berlin-Steglitz.

1956 bis 1958 zweijähriges Ingenieurpraktikum bei der AEG Berlin.
WS 1958/59 Studium der Elektrotechnik und Abschluß mit der Diplomhauptprüfung im SS 1967 an der TU Berlin.

1967 heiratete ich die Zahnärztin Imme Rostosky.

1967 bis 1969 zweijährige Tätigkeit als Diplomingenieur bei der AEG Berlin.

WS 1969/70 Immatrikulation an der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin.

Bis WS 1973/74 Studium der Zahnheilkunde an der FU Berlin mit Staatsexamen im Februar 1974.

Seit März 1974 bin ich als Assistenzzahnarzt in Berlin tätig.